

- 1 -

**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR L'ADMINISTRATION
PAR VOIE NASALE DE PIRIBEDIL**

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration nasale de Piribédil.

5 Le Piribédil est un agoniste dopaminergique qui stimule les récepteurs à la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales et périphériques.

Le Piribédil est jusqu'alors administré par voie orale sous forme de comprimés à libération prolongée à avaler avec un demi-verre d'eau. Ces comprimés de Piribédil sont utiles pour le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé, pour 10 le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs et dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Le Piribédil peut également être administré par voie injectable afin d'améliorer les manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique, en association éventuellement avec un traitement chirurgical.

15 Des études pharmacocinétiques chez l'homme ont montré que la biodisponibilité du Piribédil par voie orale est faible par rapport à la voie parentérale et varie considérablement pour un même individu et d'un individu à l'autre.

La forme actuellement commercialisée de Piribédil est une forme à libération prolongée permettant l'absorption et la libération progressive du principe actif. A la dose de 50 mg, 20 les études de cinétique chez l'homme ont montré un étalement de la couverture thérapeutique qui dépasse la durée du nycthémère.

Or, pour le traitement de la maladie de Parkinson notamment, la biodisponibilité faible du Piribédil ainsi que les variations des concentrations inter et intra-individuelles ont conduit à rechercher une nouvelle formulation permettant de remédier à ces inconvénients. D'autre 25 part, il était particulièrement intéressant pour ces malades parkinsoniens qu'une forme à

- 2 -

action rapide soit mise à la disposition du corps médical pour traiter les épisodes aigus très fréquents chez ces patients notamment pour la levée rapide de l'akinésie.

5 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme à libération prolongée mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients. La muqueuse nasale largement vascularisée est particulièrement adaptée à l'absorption rapide du Piribédil pourvu que la forme pharmaceutique soit adaptée aux caractéristiques de ce principe actif.

10 Plus particulièrement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont caractérisées en ce qu'elles contiennent le Piribédil ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement une cyclodextrine et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent sous la forme de solutions aqueuses ou de poudres administrables à l'homme à l'aide d'un dispositif approprié permettant de délivrer à chaque pulvérisation la quantité de Piribédil nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique approprié.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, le Piribédil se présente sous forme base ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

Le Piribédil sera préférentiellement utilisé sous la forme base.

20 Les cyclodextrines utilisables dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont plus spécifiquement les β -cyclodextrines. Parmi les β -cyclodextrines, on peut citer à titre non limitatif les β -cyclodextrines méthylées ou partiellement méthylées, l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, ou la sulfobutyléther- β -cyclodextrine. Les cyclodextrines préférées sont les cyclodextrines partiellement méthylées et de manière randomisée. La cyclodextrine partiellement méthylée et randomisée est préférentiellement la cyclodextrine
25

- 3 -

dont le degré de substitution par des groupements méthyles est voisin de 1,7 (RAMEB).
Dans les solutions nasales, les cyclodextrines seront préférentiellement ajoutées.

5 Dans les compositions pharmaceutiques en solution selon l'invention, la quantité de Piribédil (équivalent base) varie de 10 à 500 mg préférentiellement de 100 à 400 mg, la quantité de cyclodextrine varie de 75 à 3750 mg préférentiellement de 750 à 3000 mg pour une solution aqueuse finale de 10 ml.

Préférentiellement, pour une solution aqueuse finale de 10 ml, la quantité de Piribédil (équivalent base) est égale à 100 mg et la quantité de cyclodextrine partiellement méthylée (RAMEB) est égale à 750 mg.

10 Les solutions aqueuses pourront être rendues isotoniques par addition de chlorure de sodium par exemple. Le pH des solutions aqueuses sera préférentiellement ajusté à 6 par addition d'acide chlorhydrique.

15 Dans les compositions pharmaceutiques en poudre selon l'invention, la quantité de Piribédil varie de 0,1 à 20 mg préférentiellement de 1 à 10 mg, la quantité de cyclodextrine varie de 7,5 à 75 mg.

Les études cliniques réalisées chez des malades parkinsoniens avec les compositions pharmaceutiques selon l'invention ont montré une excellente tolérance chez l'homme, une meilleure biodisponibilité et une efficacité accrue par rapport à la forme orale actuellement commercialisée.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXAMPLE 1 :

Formulation solution :

Piribédil base 100 mg

RAMEB 750 mg

25 Chlorure de sodium 68 mg

- 4 -

Acide chlorhydrique 1Nqs.....pH 6

Eau purifiée qs 10 ml

5 Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'une pompe doseuse délivrant 100 µl de solution, soit 1 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

EXAMPLE 2 :

Formulation solution :

Piribédil base 400 mg

RAMEB 3000 mg

10 Chlorure de sodium 65 mg

Acide chlorhydrique 1Nqs.....pH 6

Eau purifiée qs 10 ml

Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'une pompe doseuse délivrant 100 µl de solution, soit 4 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

15 **EXAMPLE 3 :**

Formulation poudre :

Piribédil base 2 mg

RAMEB 15 mg

Mannitol 3 mg

20 Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'un spray-poudre délivrant 20 mg de poudre, soit 2 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

EXAMPLE 4 :

Formulation poudre :

Piribédil base micronisée..... 10 mg

25 Mannitol 5 mg

Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'un spray-poudre délivrant 15 mg de poudre, soit 10 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

- 5 -

EXEMPLE 5:

Formulation poudre :

Piribédil monomethane sulfonate 2,65 mg

Lactose 17,35 mg

5 Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'un spray-poudre délivrant 20 mg de poudre, soit 2 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

ETUDES CLINIQUES

ETUDE DE CINETIQUE, DE TOLERANCE ET DE BIODISPONIBILITE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN

10 Une étude a été réalisée chez 24 volontaires sains afin d'évaluer la tolérance locale de la composition pharmaceutique selon l'invention ainsi que la cinétique de cette formulation.

Cette étude a été réalisée avec la formulation décrite dans l'exemple 1 administrée au moyen d'une pompe doseuse délivrant 100 µl de solution à chaque pulvérisation. Les doses de Piribédil testées sont les suivantes : 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Elles ont 15 été administrées au moyen de deux pulvérisations de 100 µl chacune.

Cette étude a permis de montrer que la tolérance locale de la composition pharmaceutique selon l'invention est très bonne jusqu'à la dose de 2 mg. Les résultats des paramètres de cinétique ont montré que :

20 - La concentration maximale (C max) à la dose du 2 mg est d'environ 14 ng/ml. Cette dose correspond à la concentration plasmatique minimale efficace observée pour obtenir un effet thérapeutique sur les tremblements des malades parkinsoniens lorsque ceux-ci sont traités par voie injectable.

- Cette concentration maximale est obtenue 15 à 25 minutes après l'administration.

25 - Ces résultats ont permis de déduire que la biodisponibilité du Piribédil administré par voie nasale est comprise entre 50 et 70 %.

REVENDICATIONS

- 1.** Composition pharmaceutique sous forme de solution aqueuse ou de poudre pour l'administration nasale de Piribédil caractérisée en ce qu'elle contient :
 - du Piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
 - éventuellement une cyclodextrine,
 - un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 2.** Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le Piribédil se présente sous forme de base.
- 3.** Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que la cyclodextrine est une β -cyclodextrine partiellement méthylée.
- 4.** Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce que la cyclodextrine est une β -cyclodextrine dont le degré de substitution par des groupements méthyles est voisin de 1,7.
- 5.** Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que pour une solution aqueuse finale de 10 ml, la quantité de Piribédil est comprise entre 10 et 500 mg pour une quantité de cyclodextrine comprise entre 75 et 3750 mg.
- 6.** Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que lorsque cette composition est sous forme de poudre, la quantité de Piribédil est comprise entre 0,1 mg et 20 mg pour une quantité de cyclodextrine comprise entre 7,5 et 75 mg.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/506 A61K47/40 A61K9/14 A61K9/08 A61P25/28
A61P25/16 A61P9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA, PASCAL, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 827 516 A (SERVIER LAB) 24 January 2003 (2003-01-24) page 1, lines 1,2 page 2, lines 4-8 page 3, lines 15-26 page 4, lines 5-7 page 5, lines 1-7	1-6
A	US 5 955 454 A (MERKUS FRANCISCUS) 21 September 1999 (1999-09-21) column 1, lines 8-13 column 2, line 15 - column 3, line 34	1-6
A	EP 0 865 789 A (MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE) 23 September 1998 (1998-09-23) page 2, lines 3,4,29-47 claims 1,3-5,7; examples 2,3A,,3C	1-6
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2004

Date of mailing of the International search report

02/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001867

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAGUEAUER J P: "Trivastan in otorhinolaryngology!" MINERVA MEDICA. ITALY 26 MAY 1976, vol. 67, no. 26, 26 May 1976 (1976-05-26), pages 1698-1702, XP009028937 ISSN: 0026-4806 the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001867

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2827516	A 24-01-2003	FR CA EP WO US	2827516 A1 2454671 A1 1406591 A1 03015751 A1 2004180856 A1	24-01-2003 27-02-2003 14-04-2004 27-02-2003 16-09-2004
US 5955454	A 21-09-1999	BE AU AU CA EP WO JP NZ	1007402 A5 675307 B2 6379294 A 2158951 A1 0689442 A1 9422450 A1 8508280 T 263196 A	06-06-1995 30-01-1997 24-10-1994 13-10-1994 03-01-1996 13-10-1994 03-09-1996 26-11-1996
EP 0865789	A 23-09-1998	BE BE BE AT AU DE DE DK WO EP EP ES JP PT US US	1006870 A6 1006871 A6 1006872 A6 241984 T 6428894 A 69432789 D1 69432789 T2 689438 T3 9422445 A2 0689438 A1 0865789 A2 2194867 T3 8508472 T 689438 T 5942251 A 5756483 A	10-01-1995 10-01-1995 10-01-1995 15-06-2003 24-10-1994 10-07-2003 04-12-2003 29-09-2003 13-10-1994 03-01-1996 23-09-1998 01-12-2003 10-09-1996 31-10-2003 24-08-1999 26-05-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°
PCT/FR2004/001867

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/506 A61K47/40 A61K9/14 A61K9/08 A61P25/28
A61P25/16 A61P9/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA, PASCAL, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 827 516 A (SERVIER LAB) 24 janvier 2003 (2003-01-24) page 1, ligne 1,2 page 2, ligne 4-8 page 3, ligne 15-26 page 4, ligne 5-7 page 5, ligne 1-7 -----	1-6
A	US 5 955 454 A (MERKUS FRANCISCUS) 21 septembre 1999 (1999-09-21) colonne 1, ligne 8-13 colonne 2, ligne 15 - colonne 3, ligne 34 -----	1-6
A	EP 0 865 789 A (MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE) 23 septembre 1998 (1998-09-23) page 2, ligne 3,4,29-47 revendications 1,3-5,7; exemples 2,3A, ,3C -----	1-6
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant éter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 novembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/12/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Houyvet, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALEDemande Internationale No
PCT/FR2004/001867**C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	HAGUENAUER J P: "Trivastan in otorhinolaryngology!" MINERVA MEDICA. ITALY 26 MAY 1976, vol. 67, no. 26, 26 mai 1976 (1976-05-26), pages 1698-1702, XP009028937 ISSN: 0026-4806 le document en entier -----	1-6

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2827516	A	24-01-2003	FR CA EP WO US	2827516 A1 2454671 A1 1406591 A1 03015751 A1 2004180856 A1	24-01-2003 27-02-2003 14-04-2004 27-02-2003 16-09-2004
US 5955454	A	21-09-1999	BE AU AU CA EP WO JP NZ	1007402 A5 675307 B2 6379294 A 2158951 A1 0689442 A1 9422450 A1 8508280 T 263196 A	06-06-1995 30-01-1997 24-10-1994 13-10-1994 03-01-1996 13-10-1994 03-09-1996 26-11-1996
EP 0865789	A	23-09-1998	BE BE BE AT AU DE DE DK WO EP EP ES JP PT US US	1006870 A6 1006871 A6 1006872 A6 241984 T 6428894 A 69432789 D1 69432789 T2 689438 T3 9422445 A2 0689438 A1 0865789 A2 2194867 T3 8508472 T 689438 T 5942251 A 5756483 A	10-01-1995 10-01-1995 10-01-1995 15-06-2003 24-10-1994 10-07-2003 04-12-2003 29-09-2003 13-10-1994 03-01-1996 23-09-1998 01-12-2003 10-09-1996 31-10-2003 24-08-1999 26-05-1998